

COVID-19'UN ANTI-VİRAL TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM

Serap Şimşek-Yavuz

Tıp Doktoru, Profesör, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Demeği Genel Sekreteri

Özet

COVID-19 genellikle hafif-orta seyirli olmakla birlikte, olguların yaklaşık yüzde 10-15'inde ağır ve ölümcül seyredebilmektedir. Bu nedenlerle etkili bir antiviral tedavisinin bulunması tüm bilim dünyasının en büyük önceliğidir. Bu derlemede, COVID-19'un antiviral tedavisinde yeniden konumlandırılarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen hidroklorokin, favipiravir, remdesivir ve lopinavir-ritonavirin, bu hastalığın tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, bu konuda yayımlanmış çalışmalar analiz edilerek değerlendirilmiştir.

Güncel *in vitro/in vivo* ve randomize kontrollü klinik çalışmalar, ayaktan veya yatan, hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularının tedavisinde hidroklorokinin etkili olmadığını göstermiştir. Hidroklorokin, aksini bildiren yeni randomize kontrollü klinik çalışma sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmamalıdır. Hidroklorokin, özellikle QT'yi uzatan azitromisin gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında olmak üzere hayatı tehdit edebilecek kardiyotoksik istenmeyen etkilere neden olabilir. Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran az sayıda hasta içeren üç randomize kontrollü klinik çalışmada, bu ajanın viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, optimal dozunun ve tedavi süresinin belirlenebilmesi için *in vitro* ve ek klinik çalışmalar yapılmalıdır. Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer endikasyonlarla kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkileri tanımlanmamıştır. Remdesivir SARS-cov-2'ye karşı *in vitro* ve *in vivo* hayvan deneylerinde etkili bulunmuş, bin 647 COVID-19 hastasını içeren iki randomize kontrollü çalışmada klinik sonuçlara bazı olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu nedenlerle remdesi-

virin orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yeni klinik çalışma sonuçlarına göre kullanım endikasyonları tekrar değerlendirilmelidir. Remdesivirin COVID-19 sırasında kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkisi bildirilmemiştir. COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran az sayıdaki randomize kontrollü çalışma (RCT)'nin sonuçları birbiriyle uyumsuzdur, 86 hasta içeren bir RCT'da bu ajanın etkisiz olduğu, 199 hasta içeren 1 RCT'da belirgin olmasa da bazı olumlu etkilerinin olabileceği, birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu klinik çalışmaların genellikle az olgu sayılı ve plasebo kontrollü olmadığı görülmüş, ek çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür. Lopinavir/ritonavirin SARS-cov-2 üzerine etkisini araştıran *in vitro* çalışma sayısı azdır, sonuçlar yetersizdir, ek çalışmalar gereklidir. Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması düşünülebilir.

Salgının başlamasının üzerinden sekiz ay geçmiş olmasına rağmen halen COVID-19 karşı etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral tedavi yoktur. COVID-19'a etkili bir antiviral bulmak amacıyla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-cov-2'ye özgü yeni antivirallere acilen gereksinim vardır, mevcut kaynakların yeni ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve çalışılmasına ayrılması en akılcı yaklaşımdır.

Giriş

Salgının başlamasının üzerinden sekiz ay geçmesine rağmen halen COVID-19'a karşı etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir anti-viral tedavi yoktur ve tedavinin esasını optimal bir destek tedavisi oluşturmaktadır. COVID-19 genellikle hafif-orta seyirli bir hastalık olmakla birlikte, olguların yaklaşık %10-15'inde ağır seyredebilmektedir. %0.6-1 arasında olduğu hesaplanan infeksiyon ölüm oranıyla, bu oranın <%0.1 olduğu gripten en az 5-10 kat daha ölümcül bir infeksiyon hastalığıdır (Mallapaty S., 2020). Bu nedenlerle etkili bir anti-viral tedavisinin bulunması tüm bilim dünyasının en büyük önceliğidir ve halen bu konuda çok sayıda klinik araştırma devam etmekte, klinik çalışma kayıt sistemlerine kaydedilmiş toplam 1303 çalışmada 381 farklı ajan/müdahale araştırılmakta, tek başına hidroklorokin bu çalışmaların 113'ünde denenmektedir. Bu çalışmaların yüzde 8'i bitmiş, yüzde 54'ü devam etmektedir. (Hojer Karise, A.P., 2020, Malik, S., 2020)

Sonuçlanmış olan çalışmalardan elde edilen veriler, herhangi bir antiviralin tüm COVID-19 hastalarının tedavisinde önerilebilmesi için yeterli kanıt sağlayamamaktadır. Normalde yeni bir viral hastalığa *in vitro* laboratuvar testleri, hayvan deneyleri ve Faz I, II, III klinik çalışmalardan oluşan, uzun yıllar süren araştırmalarla tedavi bulunabilmektedir. Ancak COVID-19 gibi ağır seyirli, ölümcül hastalıklarda, "yeniden konumlandırma" (repurposing) denilen ve insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsat-

landırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş, *in vitro* olarak etken mikroorganizmaya (örn.SARS-cov'ye) etkili olduğu belirlenmiş ajanlar, yukarıda belirtilmiş çalışma aşamalarını geçmeden kullanılabilir. Bu derlemede, COVID-19'un antiviral tedavisinde yeniden konumlandırılarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir ve lopinavir-ritonavirin bu hastalığın tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, 8 Eylül 2020 tarihine kadar bu konuda yayımlanmış başta randomize kontrollü çalışmalar (RCT) olmak üzere klinik çalışmalar gözden geçirilerek, ek olarak bu ajanların SARS-cov-2'ye karşı olan etkinlikleri konusunda yapılmış *in vitro* veya *in vivo* çalışmalar da analiz edilerek değerlendirilmiştir.

Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin, 50 yıldan beri sıtma tedavisinde kullanılan aminokinolinlerdir. Antimalaryal etkilerinin yanında immunomodülatör etkileri de bulunması nedeniyle, SLE, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde de uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Her ikisi de immun aktivasyonda rolü olan belli hücresel fonksiyonları ve moleküler yolakları, kısmen hücrelerin endozom/fogozomlarında birikip lokal pH'yı yükselterek inhibe edebilir (Schrezenmeie, E., 2020). COVID-19 salgını başladığında hidroksiklorokin bu mekanizmalarla, hücre içine endozomla alınan SARS-cov-2'ye de etkili olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak COVID-19 salgınının başlangıcında böbrek kaynaklı Vero E6 hücrelerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda, klorokin ve hidroksiklorokin SARS-cov-2'ye karşı oldukça etkili olduğu da gösterilmiştir (Liu, J., 2020; Wang, M., 2020; Lu, C.C., 2020; Yao, X., 2020; Barlow, A., 2019). Hem bu veriler, hem de daha önce farklı endikasyonlarla yaygın bir şekilde kullanılmış ve insanlarda güvenliği gösterilmiş olması nedeniyle hidroksiklorokin, ölümcül bir hastalık olan ve etkili bir tedavisi bulunmayan COVID-19 hastalığının tedavisi amacıyla ülkemiz dahil olmak üzere tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmıştır ve halen bir çok ülkede kullanımına devam edilmektedir. Ancak salgının başlangıcından itibaren geçen sekiz aylık süreçte hidroksiklorokin/klorokin SARS-cov-2'ye etkisi, COVID-19 hastalığının tedavisindeki yeri ve COVID-19 hastalarında kullanılırken karşılaşılan özellikle kardiyo-toksik istenmeyen etkileri konusunda gerek hakemli dergilerde, gerekse preprint platformlarda çok sayıda klinik çalışma yayımlanmış ve hidroksiklorokin COVID-19 tedavisindeki yerini yeniden gözden geçirmeyi zorunlu kılmıştır.

Hidroksiklorokin/Klorokin SARS-Cov-2'ye Etkisini Araştıran Yeni *in vitro* ve Hayvan Deneyleri Sonuçları: Klorokin ve hidroksiklorokin SARS-cov-2'ye karşı esas antiviral etkinliğinin, endozomal pH'yı yükselterek, virusun hücreye girişini inhibe etmesinden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak geçmişte yapılmış çalışmalarda insan koronavirüslerinin farklı hücre tiplerinde pH'ya bağımlı olan ve olmayan farklı giriş mekanizmaları kullanabildiği gösterilmişti (Shirato, K., 2018).

Bu ajanların SARS-cov-2'ye karşı antiviral etkisini gösteren çalışmalar böbrek kaynaklı Vero hücrelerinde yapılmıştı. COVID-19 salgını başladıktan

Hidroksiklorokin, aksini bildiren yeni randomize kontrollü klinik çalışma sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmamalıdır.

sonra yapılan bir çalışmada, SARS-cov-2'nin Vero hücrelerine girmesine endozomal pH'ya bağımlı bir proteaz olan katepsinin aracılık ettiği, çok düşük seviyede katepsin içeren havayolu epitel hücrelerine girmesine ise pH'dan bağımsız, plazma membranındaki serin proteaz TMPRSS2'nin aracılık ettiği gösterildi (Hoffmann, M., 2020). Bu verilerle klorokin ve hidroksiklorokinin insan hava yolu hücrelerinde etkili olmayabileceğini düşünen araştırmacıların kısa süre önce yayımladığı bir diğer invitro çalışmada da, klorokin ve hidroksiklorokin, TMPRSS2 negatif olan Vero hücrelerinde SARS-cov-2 spike'yla hücreye girişi inhibe edebilirken, TMPRSS-2 pozitif akciğer hücre dizisi olan Calu-3 hücrelerinde ve TMPRSS2 eklenmiş Vero hücrelerinde bu girişi inhibe edememiştir. Aynı çalışmada bununla uyumlu olacak şekilde klorokin, Vero hücrelerinde SARS-cov-2 enfeksiyonunu etkili bir şekilde engelleyebilirken, TMPRSS2 eklenmiş Vero hücrelerinde ve TMPRSS-2 pozitif akciğer hücre dizisi olan Calu-3 hücrelerinde SARS-cov-2 enfeksiyonunun engelleyememiştir. Bu bulgularla, klorokin ve hidroksiklorokinin hedefinde olan viral aktivasyon yolağının, solunum yolu hücrelerinde çalışmadığı ve dolayısıyla bu ajanların hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde etkili olmasının pek mümkün olmayacağı sonucuna varılmış, (Hoffmann, H., 2020), bu bulgular başka çalışmalarda da doğrulanmıştır (Maisonasse, P., 2020). Ek olarak mevcut klinik kullanımdaki dozlarda elde edilen serbest plazma hidroksiklorokin konsantrasyonunun belirlenmiş EC50 seviyelerinin çok altında kaldığı ve bu dozlarda SARS-cov-2'ye karşı antiviral bir etkinlik göstermesinin mümkün olmayacağı bildirilmiştir (Fan, J., 2020).

Son olarak makaklarda yapılan bir çalışmada, SARS-cov-2 enfeksiyonundan önce veya sonra, erken veya geç dönem başlanan düşük veya yüksek doz, tek başına veya azitromisinle kombine hidroksiklorokin, tedavi verilmemiş hayvanlarla karşılaştırıldığında, kanda ve akciğerlerde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına rağmen, solunum yollarında viral klirens, klinik ve radyolojik iyileşmeye etkisi gösterilememiştir. Tek başına veya azitromisinle birlikte hidroksiklorokin verilen hayvanlarda ALT seviyeleri belirgin olarak daha yüksek saptanmış, hidroksiklorokin tedavisi lenfopeniyi ve BT'de pulmoner lezyonları da engelleyememiştir. Sonuçların daha önce başka viral enfeksiyonlarda da bildirildiği gibi in vitro klasik testlerin sonuçlarıyla in vivo deneylerin uyumsuz olabileceğini gösterdiği, bu durumun klorokine in vitro olarak duyarlıyken klinik çalışmalarında etkisiz bulunan grip, dang ve çikungunyayla benzerlik gösterdiği ifade edilmiştir (Maisonasse, P., 2020).

COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin/Klorokin Etkisini Araştıran Kontrol Gruplu Klinik Araştırmaların Sonuçları

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmaların Sonuçları: Hastalıkların tedavisinde etkili olan ajanları belirlemede randomize kontrollü çalışmalar en güçlü kanıtları sağlayan çalışmalardır. Hidroksiklorokin/klorokin COVID-19'da etkinliğini araştıran ve sonuçları bugüne kadar açıklanmış olan toplam on randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmıştır (Horby, P.W., 2020; Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020; Mitjà, O., 2020; Chen, Z., 2020; Huang, M., 2020;

Klorokin ve hidroksiklorokin hedefinde olan viral aktivasyon yolağının, solunum yolu hücrelerinde çalışmadığı ve dolayısıyla bu ajanların hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde etkili olmasının pek mümkün olmayacağı sonucuna varılmıştır.

Chen, L., 2020). Bu 10 çalışmanın 6652 hasta içeren 7'sinde (Horby, P.W., 2020; Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020; Mitjà, O., 2020) (5'i hakemli dergilerde yayımlanmış (Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020), ikisi preprint olarak bildirilmiş (Horby, P.W., 2020; 2020; Mitjà, O., 2020) bu ajanların viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilirken, 178 hasta içeren 3'ünde (Chen, Z., 2020; Huang, M., 2020; Chen, L., 2020). (1'i hakemli dergilerde yayımlanmış (Chen, Z., 2020), ikisi preprint olarak bildirilmiş (Huang, M., 2020; Chen, L., 2020) viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) bazı olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin/Klorokinin Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmaların Sonuçları

		Viral Klirens ve/veya Klinik Sonuçlara Olumlu Etkili		Viral Klirens ve/veya Klinik Sonuçlara Etkisiz	
		ÇALIŞMA SAYISI	HASTA SAYISI	ÇALIŞMA SAYISI	HASTA SAYISI
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR (Horby, P.W., 2020; Mitjà, O., 2020; Cavalcanti, A.B., 2020; Skipper, C.P., 2020; Chen, J., 2020; Tang, W., 2020; Mitjà, O., 2020; Chen, Z., 2020; Huang, M., 2020; Chen, L., 2020)	YAYIMLANMIŞ	1	22	5	1629
	PREPRINT	2	156	2	5023
	TOPLAM	3	178	7	6652
GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020; Sbidian, E., 2020; Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020; Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnovo, A.D., 2020)	YAYIMLANMIŞ	3	14067	4	5499
	PREPRINT	6	5568	1	4742
	TOPLAM	9	19635	5	10141

Olumlu etki bildiren bu üç çalışma hem çok az sayıda hasta içermesi, hem bazı yöntemsel sorunlar barındırması (kontrol grubunda yer alan hastaların da antiviral kullanması gibi), hem de genellikle hakemli dergilerde yayımlanmamış olması nedeniyle kanıt gücü zayıf çalışmalarken, olumlu etki bildirmeyenlerde kontrol grubunda antiviral kullanılmamış olması, vaka sayılarının yüksekliği ve genellikle etki faktörü yüksek hakemli dergilerde yayımlanmış olmaları nedeniyle kanıt gücü daha yüksektir. Çalışmaların detayları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: COVID-19 Tedavisinde Hidroksiklorokin (HCQ) /Klorokin (CQ)'in Etkinliğini Araştıran Klinik Çalışmaların Özetleri

Araştırmacı, Ülke	Çalışma Türü	Yayınlanma durumu	Çalışmaya Alınan Hasta Sayısı, Dağılımı	Grupların Dağılımı	Sonlanım Noktaları	Sonuçlar
RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR						
Horby PW (10) İngiltere, Recovery	Randomize, kontrollü	Preprint	4716, %90'ı doğrulanmış, hepsi yatırılarak izlenmiş. COVID-19	HCQ: 1561 hasta İlk doz 800 mg, 6. Saatte tekrar 800 mg, 12. Saatte 400 mg, sonra 9 gün boyunca 2X400 mg/gün) Standard Bakım (kontrol): 3155 Hasta	28 günlük mortalite	%26.8 vs %25 HR 1.09 (%95 CI 0.96-1.23, p=0.18)
					28.günde sağ taburcu olma	%60.3'e karşılık %62.8; OR 0.92; 95% CI 0.85-0.99
					Başlangıçta ventilatörde olmayanların ventilatöre bağlanması veya ölüm	29.8'a karşılık 26.5%; risk oranı 1.12; %95 CI 1.01-1.25
					Yeni majör kardiyak aritmi sıklığı	Farklı değil
Mitja O (11), İspanya	Randomize, kontrollü	Basılmış, CID	293, <5gün semptomu olan, hafif-orta seyirli, ayaktan izlenmiş doğrulanmış COVID	HCQ : 136 Hasta .gün 800 mg, 6 gün 400 mg/gün Kontrol: 157 Hasta	3. Günde nazofarengeal örneklerde viral yükteki azalma	- 1.41 Log ₁₀ kopya/ml vs - 1.41, fark 0.01 [%95 CI - 0.28;0.29] fark yok
					7.günde günde nazofarengeal örneklerde viral yükteki azalma	-3.37 vs -3.44; fark -0.07 [- 0.44;0.29]) fark yok
					Hastaneye yatış oranı	%5.9 vs %7.1
					Semptomların rezolüsyonu için gereken süre	10 gün vs 12 gün; p = 0.38
					İstenmeyen ilaç etkileri	Çoğunluğu GIS olmak üzere istenmeyen etkiler HCQ'de belirgin daha fazla, majör olay yok.
Cavalcanti AB (12), Brezilya	Randomize, kontrollü	Basılmış, NEJM	665, olası (%24) veya doğrulanmış (%76), hastaneye yatırılmış hafif-orta seyirli COVID-19	Standard bakım+HCQ (400 mgx2/gün) (221 hasta) Standard bakım+HCQ (400 mgx2/gün)+ azitromisin (500 mg/gün) (217 hasta), 7 gün Standard bakım (227 hasta)	15. Gündeki klinik durum (7 dereceli skalaya göre)	HCQ grubunda da (OR 1.21; %95 CI, 0.69-2.11; P=1.00), HCQ+azitromisin grubunda da (OR, 0.99; %95 CI, 0.57-1.73; P=1.00). Standard bakım grubundan farklı bulunmamış
					Ölüm oranları, ventilatör gereksinimi ve daha fazla oksijen gereksinimi	Gruplar arasında farklı bulunmamış
					QT uzaması	HCQ'da %14.7, HCQ+azitromisinde %14.6, kontrol grubunda %1.7

					Karaciğer enzimlerinde yükselme	Tedavi gruplarında daha yüksek
Skipper CP. (13), ABD-Kanada	Randomize, placebo kontrollü	Ann Intern Med	Olası/Doğrulanmış 491 Ayaktan izlenmiş COVID-19	Hidroksiklorokin (önce 800mg, 6.saatte 600 mg, sonra 4 gün daha 600 mg/gün) (201 hasta) veya plasebo (194 hasta),	14 günde klinik iyileşme	Semptom ağırlık farkı: relatif %12, absölüt, -027 puan (%95 CI, -0.61-0.07 puan)
					14. Günde semptomların devam etme oranı	HCQ alanların %24'ü, plasebo alanların %30'unda. (p=0.21).
					İstenmeyen etkiler	HCQ alanların %43'ünde, plasebo alanların %22'sinde (p<0.001).
					Hastane yatışı veya ölüm	9 vs 5 (p=0.29).
Chen J. (14), Çin	Randomize kontrollü	Yayımlanmış, Çin JZU	Doğrulanmış COVID-19 tanısı alan 30 hasta	15 hastaya standard tedavi 15 hastaya Hidroksiklorokin	7.günde nazofarengeal viral klirens Vücut sıcaklığı normalizasyonu BT'de ilerleme oranları	Gruplar arasında fark yok
Tang W (15), Çin	Randomize, kontrollü	Yayımlanmış, BMJ	Doğrulanmış COVID-19 olan 150 hasta	75'ine standard tedavi 75'ine standard+hidroksiklorokin	Viral klirens	İki grup arasında benzer
					Klinik iyileşme	İki grup arasında benzer
					CRP düşüşü	HCQ grubunda daha çabuk düşmüş
					Lenfopeninin düzelmesi	HCQ grubunda daha hızlı düzelmiş ama anlamlı değil
					İstenmeyen ilaç etkisi	HCQ'de daha fazla (en sık ishal) (%9 vs %30)
Mitja O (16), İspanya,	Randomize, kontrollü	Preprint	Doğrulanmış Covid-19 307	Tedavi alan 142 HCQ+Darunavir/kobisistat 49 HCQ. 64 Antiviral almayan 165	3.günde viral klirens	Tedavi: (-1.47 Log10 kopya/ml., SD 1.50); fark -0.18 [95% CI -0.59 -0.22] Kontrol (-1.28 Log10 kopya/ml, SD 1.68), fark yok
					7 ve 14.günde viral kliren	Aynı
					Semptomların tamamen geçme süresi	22 vs. 20.5 gün p = 0.37
Chen Z. (17), Çin	Randomize kontrollü	Preprint	Doğrulanmış hafif seyirli COVID-19 pnömonisi olan 62 hasta	31 hastaya Standard tedavi 31 hastaya Hidroksiklorokin	Vücut sıcaklığının normale dönme süresi	HCQ grubunda daha kısa
					Öksürüğün hafifleme süresi	HCQ grubunda daha kısa
					Pnömoni semptomlarının iyileşme oranı	%80 vs %55

					Ölüm	4 hasta kaybedilmiş, hepsi kontrol grubunda
Huang M (18), Çin	Randomize, kontrollü	Yayımlanmış, JMCB	Doğrulanmış COVID-19 olan 22 hasta	10 hastaya 2x500mg/gün, 10 gün klorokin; 12 hastaya Lopinavir/Ritonavir	7, 10 ve 14.günlerde viral klirens oranı	CQ grubunda daha yüksek
					14. Günde akciğer BT'de düzelme oranı	CQ grubunda daha yüksek (RR 2.21)
					14.günde taburculuk oranı	CQ grubunda daha yüksek (%100 vs %50)
Chen L (19), Çin	Randomize, kontrollü	Preprint	Olası/Doğrulanmış orta seyirli COVID-19 olan 94 hasta	18 SOC+CQ 1.gün 1gr yükleme, sonra 500mg/gün, 10 gün 18 SOC+HCQ 20mgx2/gün, 10 gün 12 SOC	Klinik iyileşme süresi (gün)	CQ, HCQ ve kontrol grubu için sırasıyla 5.50, 6.00 ve 7.50 (p=0.019 ve p=0.049)
					Viral klirens süresi (gün)	Kontrol grubunda 7, CQ 2.5, HCQ 2gün (P=0.006 ve P=0.010)
GÖZLEMSEL ÇALIŞMALAR						
Mahevas M (20), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, BMJ	Doğrulanmış, hipoksik COVID-19 olan 173 hasta	84 HCQ (ilk 48 saat) 89 standard tedavi	21. Günde oksijen ihtiyacının kalmaması	%82 vs %76 (RR 1.1, %95 CI 0.9-1.3)
					YBÜ gereksinimi	%24 vs %25
					21.günde ölüm	%11 vs %9
					Tedavi kesilmesini etkileyen qtc uzaması (HCQ)	%10
Geleris J (21), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, NEJM	Doğrulanmış 1376 COVID-19	811 HCQ (%86'sı ilk 48 saatte) 565 standard tedavi	Başlangıçtaki ortalama pao2/fio2	223 vs 360
					Entübasyon veya ölüm	HR 1.04, %95 CI 0.82-1.32
Rosenberg ES (22), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, JAMA 2020	1438 doğrulanmış COVID-19 olgusu	HCQ + azitromisin 735 HCQ 271 Azitromisin 211 Tedavi almamış 221	Mortalite	%25 vs %19.9 vs %10 vs %12.7 HR 1.35 [%95 CI, 0.76-2.40]), 1.08 [%95 CI, 0.63-1.85] 0.56 [%95 CI, 0.26-1.21]
					Kardiyak arrest	HCQ+azitromisinde OR, 2.13 [%95 CI, 1.12-4.05]), HCQ'de 1.91 [%95 CI, 0.96-3.81] 0.64 [%95 CI, 0.27-1.56]
Ip A (23), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Yayımlanmış, TMI	2512 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin veya HCQ 1914 HCQ 441 HCQ+Azitromisin 1473 Tedavi almayan 598	Mortalite	HR, 0.99 [%95 CI, 0.80-1.22], HR, 1.02 [%95 CI, 0.83-1.27] HR, 0.98 [%95 CI, 0.75-1.28]
					30.gün mortalite oranları	HCQ, A, HCQ+A, almamışlarda: %25, %20, %18 ve % 20
Sbidian E (24), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	4642 Doğrulanmış COVID-19	HCQ 623 HCQ+Azitromisin 227 Bu ilaçların kullanılmadığı 3792	28 günlük mortalite	%17.8, %23.8, %21.9
					28 günlük mortalite	Ortalama tedavi etkisi + % 1.05 (0.77 -1.33) (istatistiksel

					(karşıtıcı faktörlere göre düzeltilmiş)	olarak anlamlı değil
Yu B (25), Çin	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	568 doğrulanmış, kritik COVID-19 olan hasta	48 HCQ+Standard tedavi 520 Standard tedavi	Mortalite	%18.8 vs %45.8 (p<0.001)
					IL-6 seviyeleri (pg/ml)	HCQ alanlarda 22.2'den 5.2'ye düşmüş (p<0.05), almayanlarda düşüş yok
Huang M (26), Çin	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	373 doğrulanmış COVID-19 olgusu	197 KQ 176 Standard	Viral klirens süresi	CQ alanlarda 6 gün daha kısa (%95 CI -6—4 gün)
					Ateş düşme süresi	CQ alanlarda daha düşük (geometrik ortalama oranı 0.6; %95 CI 0.5 - 0.8)
Membrillo FJ (27), İspanya	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	166 doğrulanmış COVID-19 olgusu	123 HCQ 43 Standard tedavi	Ölüm oranı	%22 vs %49 (aradaki fark hafif olgularda anlamlı)
Esper RB (28), Brezilya	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	636, COVID-19 salgını döneminde influenza benzeri hastalık semptomu olan teletipli izlenmiş hasta	412 HCQ+Azitromisin 2	Hastaneye yatış gereksinimi	%1.9 vs %5.4 (p<0.001) Semptomlarının 7. Gününden önce tedavi başlananların %1.17'sinde, 7. Günden sonra başlananların %3.2'sinde (p<0.001).
					Ölüm	2 vs 0 (akut koroner sendrom ve metastatik kanser)
Marsilya Grubu (29), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	3737 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin 3054 Diğer tedaviler 683	YBU'ye transfer veya ölüm	HCQ+Azitro HR 0.19 0.12-0.29
					≥10 gün hastanede yatış oranı	OR %95 CI 0.37 0.26-0.51
					Viral saçılım süresi	HR 1.27 1.16-1.39
					Qtc uzaması	0.67%
Guérin V (30), Fransa	Retrospektif, gözlemsel	Preprint	88 olası veya doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin 20 Azitromisin 34 Standard tedavi 34	Klinik iyileşme süresi (Yaş, cins ve BMI' e göre eşleştirilmiş 57 hastalık grupta yapılan analiz)	9.2 vs 12.9 vs 25.8gün, p<0.001 (p değeri sırasıyla =0.0149 ve 0.0002)
					Kardiyak toksisite (EKG)	Görülmemiş
Arshad A (31), ABD	Retrospektif, gözlemsel	Basılmış, IJID	2541 doğrulanmış COVID-19	HCQ+Azitromisin: 783 HCQ: 1202 Azitromisin: 147 İlaç almamış: 409	Hastane içi mortalite	%20 vs %13.5 vs %22.4 vs %26.4 Çok değişkenli analizde hazard oranında hidroksiklorokin %60'lık, hidroksiklorokin+azitromisin %71'lik bir azalma sağladığı görülmüş (p<0.001).

Catteau LC (32), Belçika	Retrospektif, Gözlemsel	Basılmış	8075 RT-PCR ve/veya hızlı antijen testiyle doğrulanmış COVID-19 olgusu	4542 HCQ 800/400: 5 gün 3533 Standard	Hastane içi mortalite	804/4542 (%17.7) vs 957/3533 (%27.1) Çok değişkenli analizde HR 0.68, semptom süresi < veya > 5 gün olanlarda da mortalite daha az bulunmuş (steroid, tosilizumab ve diğer tedaviler, HCQ grubunda daha fazla)
Castelnuovo AD, İtalya (33)	Retrospektif, Gözlemsel	Basılmış	3451 doğrulanmış COVID-19	2,634 HCQ 817 Standard bakım	Hastane içi mortalite (1000 hasta gününde)	8.9 vs 15.7, HR=0.70; 95%CI: 0.59 to 0.84

- Olumlu sonuç bildiren çalışmalar.
- Olumsuz sonuç bildiren çalışmalar.

Gözlemsel Klinik Çalışmaların Sonuçları: Hastalıkların tedavisinde etkili olan ajanları belirlemede gözlemsel çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalara göre daha zayıf kanıtlar sağlayabilmektedir. Hidroksiklorokin / klorokin COVID-19'da etkinliğini kontrol grubuyla karşılaştırarak araştıran ve sonuçları bugüne kadar açıklanmış olan toplam 14 gözlemsel çalışmaya ulaşılmıştır (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020; Sbidian, E., 2020; Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020; Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnuovo, A.D., 2020). Bu 14 çalışmanın 10.141 hastayı içeren 5'inde (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020; Sbidian, E., 2020) (4'ü hakemli dergilerde yayımlanmış (Mahévas, M., 2020; Geleris, J., 2020; Rosenberg, E.S., 2020; Ip, A., 2020), biri preprint olarak bildirilmiş (Sbidian, E., 2020)) hidroksiklorokin/klorokin viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı bildirilirken, 19635 hastayı içeren 9'unda (Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020; Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnuovo, A.D., 2020) (3'ü hakemli dergilerde yayımlanmış (Arshad, A., 2020; Catteau, L., 2020; Castelnuovo, A.D., 2020), 6'sı preprint olarak bildirilmiş (Yu, B., 2020; Huang, 2020; Membrillo, F.J., 2020; Esper, R.B., 2020; Lagier, J.C., 2020; Guérin, V., 2020) viral klirens ve/veya hastalığın klinik sonuçlarına (iyileşme taburcu olma, ölüm oranları gibi) bazı olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiş (Tablo 1). Randomize kontrollü çalışmalarda olduğu gibi, gözlemsel çalışmalarda da hakemli dergilerde yayımlanma, olgu sayısı gibi parametreler bir arada değerlendirildiğinde olumlu etki bildirmeyenlerin kanıt gücünün daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmaların detayları Tablo 2'de verilmiştir.

Kanıt seviyesi daha yüksek olan randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler, ayaktanveya yatan,hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularında hidroksiklorokin etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu neden-

Salgın başlangıcında hidroksiklorokin invitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu gösterildiği için akılcı olabileceği düşünülen asemptomatik olgularda hidroksiklorokin kullanımı güncel bilimsel verilerle dayanaksız hale gelmiştir. Mevcut bilimsel kanıtlar asemptomatik olgularda rutin hidroksiklorokin kullanımını desteklememektedir.

le, olumlu etki bildirmeyen, çok hasta sayısı içeren randomize kontrollü çalışma sonuçlarının açıklanmasıyla salgının başlangıcında COVID-19 tedavisi için hidroksiklorokine acil kullanım onayı veren ABD, Fransa gibi birçok ülke bu onayı geri çekmiştir. 20 Haziran 2020'de, ABD/NIH COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin etkisini araştıran çalışmasını, ara analizlerde etkisiz çıktığı için sonlandırmıştır (National Institute of Health, 2020). Son olarak 4 Temmuz 2020'de DSÖ'nün organize ettiği SOLIDARITY çalışmalarından hidroksiklorokin ve standard tedavinin karşılaştırıldığı çalışmayı, ön sonuçlarda hastaneye yatırılmış COVID-19 olgularında hidroksiklorokin, standard tedaviyle karşılaştırıldığında herhangi bir mortalite azalmasına yol açmadığı görüldüğü için sonlandırmıştır. Bu çalışmada hidroksiklorokin alan grupta mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlar bulunmadığı, ancak güvenlikle ilgili bazı işaretlerin olduğu bildirmiştir (World Health Organisation, 2020).

Asemptomatik COVID-19 Hastalarında Hidroksiklorokin Kullanımı: Asemptomatik olgularda hidroksiklorokin kullanımını araştıran sadece 1 adet randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmada, semptomu olmayan, temas sonrası SARS-cov-2 pozitifliği belirlenmiş toplam 314 hastanın, hidroksiklorokin verilmiş 158'inde 35 (%22) asemptomatik COVID-19 gelişirken, control grubunda yer alan tedavi verilmemiş 156 hastanın 21'inde (%18.6) asemptomatik COVID-19 gelişmiş (RR 0.96 (0.58, 1.58), hidroksiklorokin, asemptomatik PCR pozitif hastalarda da etkisiz bulunmuştur (Mitjà, O., 2020) Ek olarak yukarıda da belirtilen güncel invitro veriler, hidroksiklorokin akciğer hücrelerine SARS-cov-2 girişini inhibe etmediğini göstermiştir, dolayısıyla salgın başlangıcında hidroksiklorokin invitro olarak SARS-cov-2'ye etkili olduğu gösterildiği için akılcı olabileceği düşünülen asemptomatik olgularda hidroksiklorokin kullanımı güncel bilimsel verilerle dayanaksız hale gelmiştir. Mevcut bilimsel kanıtlar asemptomatik olgularda rutin hidroksiklorokin kullanımını desteklememektedir.

Temas Öncesi ve Temas Sonrası COVID-19 Profilaksisinde Hidroksiklorokin Kullanımı: Hidroksiklorokin COVID-19 hastalığının temas öncesi veya sonrasında profilaktik kullanımı konusunda sonuçları açıklanmış 2 adet randomize kontrollü çalışma vardır (Mitjà, O., 2020; Boulware, D.R., 2020). Bu çalışmalarda hidroksiklorokin temas sonrası profilakside etkili olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca yukarıda belirtilen ve hidroksiklorokin solunum yolu epiteline SARS-cov-2 enfeksiyonunu engellemediğini gösteren invitro çalışma da profilaktik kullanımın akılcı olmadığını düşündürmektedir. Mevcut bilimsel kanıtlar COVID-19 hastalığından korunmada rutin profilaktik hidroksiklorokin kullanımını desteklememektedir.

Hidroksiklorokin COVID -19 Tedavisinde Kullanımı Sırasında Gözlenen İstenmeyen Etkileri: Hidroksiklorokin COVID-19 dışında kullanıldığı dönemlerde de kardiyotoksik etkilerinin olabileceği bilinmekteydi. Bu etki, myositlerdeki herg potasyum kanallarını inhibe ederek, ventriküler repolarizasyonu uzatmasına bağlıdır. Bilindiği gibi QT uzaması olanlarda, özellikle cqt >500 ms olanlarda tdp riski 2-3 kat daha yüksektir (Stevenson, A., 2020).

DSÖ'nün 130 ülkeden toplam 21 milyon istenmeyen ilaç etkisi bildirimini içeren farmakovijilans veritabanında (vigibase) hidroksiklorokin, azitromisin veya bunların kombinasyonları için COVID-19 öncesi dönemde bildirilmiş kardiyotoksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada, hem hidroksiklorokin, hem azitromisin için QT uzaması ve/veya Torsades-de-Pointes dahil ventriküler taşikardi bildiriminin diğer ilcalardan belirgin olarak daha yüksek olduğu, kombinasyonda bu riskin daha da arttığı, bu bildirimlerden bazılarının ölümle sonuçlandığı, ek olarak hidroksiklorokinin ileti hastalıklarıyla (AV ve dal blokları) ve kalp yetmezliğiyle de ilişkili olduğu görülmüştür (Nguyen, L.S., 2020).

COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin/klorokin kardiyotoksitesi araştıran çalışmalarda, bu ilacın uygulandığı hastaların yüzde 11-23'ünde >500 ms'den fazla olmak üzere QT uzaması, yüzde 0-4'ünde ventriküler aritmi ve 1 olguda tdp geliştiği, azitromisinle kombinasyonda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Stevenson, A., 2020).

28 Mart 2020 tarihinde COVID-19'da hidroksiklorokin ve klorokin için acil kullanım onayı (EUA) yayımlayan FDA, 24 Nisan 2020'de farmakovijilans ajansına bu ilaçlarla ilgili bildirilen ölüm dahil kardiyotoksik istenmeyen etkiler nedeniyle, bu ilaçların hastane dışında kullanılmamasını da önererek bir güvenlik uyarısı yayımladı ve kendisine yapılmış bu etkilerin sonuçlarını daha sonra paylaşacağını bildirdi. FDA, COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin etkinliğini araştıran çok olgu sayılı randomize kontrollü çalışma sonuçlarında etkinlik belirlenmediği için 15 Haziran 2020'de hidroksiklorokin EUA'sını geri çekti; 15 Temmuz 2020'de COVID-19 tedavisi veya profilaksisi amacıyla hidroksiklorokin/ klorokin kullanılan hastalarda gelişen ve farmakovijilans ajansına bildirilen veya literatürde yayımlanmış istenmeyen ilaç etkilerinin analizini yayımladı: Bu konuda toplam 385 bildirim olduğunu (hidroksiklorokin için 347, klorokin için 38) ve dağılımlarının şu şekilde olduğunu belirtti:

- 109 kardiyak ciddi istenmeyen etki
 - 80 (%73) QT uzaması
 - 4 (%4) Torsades de Pointes (tdp)
 - 92 (%84)'nı QT'yi uzatan başka ilaçlar da kullanıyormuş
 - 14 (%13) ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon
 - 25 (%23)'i hayatını kaybetmiş, ölümlerin istenmeyen etkiye bağlı olup olmadığı belirtilmemiş, 22'sinde QT'yi uzatan başka ilaçlarında da olduğu bildirilmiş
- 113 nonkardiyak ciddi istenmeyen etki
 - %59 hepatit/karaciğer enzim veya bilirubin yüksekliği
 - %5 Akut böbrek hasarı/yetmezliği
 - %4 methemoglobinemi: 2'si ölmüş (Food and Drug Administration, 2020)

Kısa süre önce yayımlanmış bir meta-analizde de COVID-19 hastalarında hidroklorokin + azitromisin birlikte kullanımının mortalite oranında artışla (Relatif Risk=1.27 (%95 CI: 1.04-1.54, n=7 çalışma) bağlantılı olduğu, tek başına hidroklorokin kullanımında ise mortalite artışı görülmediği (Relatif Risk =0.83 (%95 CI: 0.65-1.06, n=17 çalışma) bildirilmiştir (Fiolet, T., 2020).

Sonuç

Güncel in vitro/in vivo çalışmalar ve randomize kontrollü klinik çalışmalar, ayaktan veya yatan, hafif/orta/ağır seyirli COVID-19 olgularının tedavisinde hidroklorokin etkili olmadığını göstermiştir. Hidroklorokin, aksini bildiren yeni randomize kontrollü çalışma sonuçları olmadıkça COVID-19'un asemptomatik, hafif, orta, ağır formlarının tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmamalıdır. Hidroklorokin kullanımının hayatı tehdit edebilecek kardiyotoksik istenmeyen etkileri olduğu, bu etkilerin özellikle QT'yi uzatan azitromisin gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında belirgin olarak arttığı söylenebilir.

COVID-19'un Antiviral Tedavisinde RNA Sentezi İnhibitörleri

Genellikle nükleotid veya nükleozid analogu olan bu ilaçlar RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (rdp) tarafından substrat olarak algılanarak ya RNA zincirinin erken sonlanmasına, ya hatalı genomik veya mrna sentezlenmesine, ya da eşdeğeri nativ nükleotidlerin sitoplazmadaki seviyelerini tüketip rdp'nin uygun çalışma ortamının bozulmasına yol açarak antiviral etki gösterir. (Valle, C., 2020). Tüm dünyada COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan favipiravir ve remdesivir bu grup ilaçlardandır.

SARS-cov-2'nin nsp12'si olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (rdp) hem genomik, hem de mrna sentezini yapar. Koronavirüs rdp kompleksi diğer viral rdp'den en az on kat daha aktiftir, hem çok yüksek nükleotid dahil etme, hem de yüksek hata oranına sahiptir. Bu özellikleriyle SARS-cov'un aşıl topuğu olabileceği dolayısıyla nükleozid analoglarının COVID-19 tedavisinde ümit verici adaylar olduğu düşünülmektedir. Ancak nükleozid/nükleotid analoglarının koronavirüslerde kullanımında önemli bir sorun vardır: Koronavirüslerde eksonükleaz adı verilen (nsp14 exon) ve RNA'da doğrulama okuması yaparak hatalı kısımları uzaklaştıran bir enzim bulunmaktadır. *In vitro* çalışmalarda SARS-cov-2 polimerazının replikasyon sırasında ribavirini zincire soktuğunu, ancak sonrasında nsp14exon'un yaptığı kontrol sırasında ribavirini saptayarak zincirden çıkardığı gösterilmiştir. Bu nedenle SARS-cov-2'ye etki edecek bir nükleotid/nükleozid analogunun bu eksonükleazlara dirençli olması etkinlik açısından oldukça önemlidir (Shannon, A., 2020).

Favipiravir

Bir guanozin pürin nükleotid analogu olan favipiravir (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2- pyrazinkarboksamid), hücre içinde fosforibozilasyona uğrayarak favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (Favipiravir- RTP) olarak adlandırılan aktif formuna dönüşür. Favipiravir-RTP rdp'nin potent bir inhibitörüdür ancak hem DNA'ya bağımlı RNA polimeraza, hem de DNA polimeraza

etkisizdir, bu nedenle sadece RNA viruslarına etkili olup, DNA viruslarına ve insan hücrelerine etki göstermez. Sadece oral formu olan favipiravir, ağızdan alındıktan sonra karaciğerde aldehid oksidazla (AO) metabolize edilir, oluşan inaktif metaboliti T-705M1 böbreklerden atılır.

Kararlı kan düzeyine ulaştığında (1-2 gün sürer) daha güçlü antiviral etki gösterdiği için erken başlanan tedavinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

RdRp'nin katalitik bölgesi farklı RNA virusları arasında korunmuş olduğu için in vitro çalışmalarda influenza, arenaviruslar, bunyaviruslar ve flaviviruslar gibi birçok RNA virusuna karşı geniş antiviral etkinliği gösterilmiştir. Japonya'da, epidemik yeni influenza suşlarının tedavisinde onaylıdır. Ebola tedavisinde etkili olabileceğiyle ilgili yayınlar bulunmaktadır

Endikasyonlu olduğu grip tedavisinde önerilen dozu 1.gün: 1600 mg X2; 2-5.gün: 600 mgx2/gün şeklindedir. 2014 Afrika Ebola salgını sırasında yapılan bir çalışmada 1.gün: 2400 mg -2400mg-1200 mg; 2-7. (10.gün): 1200 mgx2/gün şeklinde kullanılmıştır. COVID-19 için kullanıldığı çalışmalarda en sık . 1.gün 1800 mgx2, 2-14.gün 800mgx2 /gün şeklinde kullanılmış olmakla birlikte, 1.gün: 1600 mgx2; 2-5. (veya 14.) Gün: 2X600 mg/gün, şeklinde de kullanılmıştır. Ülkemizde de en sık gripte belirtildiği şekilde kullanılmıştır (Madelain, V., 2016; Du, Y.X., 2020; Furuta, Y., 2020; Coomes, E.A., 2020).

Tayland'da favipiravir kullanılmış 63 doğrulanmış COVID-19'da 7. Gündeki klinik iyileşmeye olumsuz etki eden faktörler arasında yükleme dozunun <45 mg/kg/gün olması da yer almıştır. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde favipiravirin uygun yükleme ve idame dozlarının belirlenmesi, tedavi başarısını etkileyebileceği için oldukça önemlidir. (Rattanaumpawan, P.,2020). Hayvanlarda embriyonik letalite ve teratojenik olduğu gösterilmiştir, gebede kullanılmamalıdır, ayrıca süte de geçer, emzirilmeye ara verilmelidir. Kullanan erkeklerinde 7 gün süreyle korunması önerilmektedir. Tablo 3'de favipiravirin istenmeyen etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri verilmiştir.

Tablo 3. Favipiravirin İstenmeyen Etkileri ve İlaç Etkileşimleri.

İstenmeyen etkileri	İshal, karaciğer enzimlerinde artış, hiperürisemi, nötropeni
İlaç etkileşimleri	Aldehid oksidaz inhibitörleri (favipiravir seviyesini yükseltebilir) : Seçici östrojen reseptör modulatorleri (raloksifen, tamoksifen, öst-radiol) H2 reseptör antagonisti simetidin Kalsiyum kanal blokerleri (felodipin, amlodipin, Ve verapamil) Anti-aritmik: Propafenon Trisiklin antidepresan: Amitriptilin Pirazinamid: Ürik asid seviyesini daha da artırabilir Repaglinid: Seviyesini artırabilir Asetaminofen: Karaciğer toksisitesini artırabilir (<3 gr kullanılmalı)

Favipiravirin Vero E6 hücrelerinde yapılmış 4 in vitro çalışmasında SARS-cov-2'yi inhibe ettiği EC50 değerleri yüksek olup, sırasıyla 61.88 µm, >100 µm, >100 µm ve 207 µm şeklinde saptanmıştır. Bu durumun klinik önemi, mevcut dozlarla virüsü inhibe edebilecek seviyelere ulaşamaması önemli soru işaretleri oluşturmaktadır (Choy, K.T., 2020; Wang, M., 2020; Lou, Y., 2020). Ancak kısa süre önce yapılmış bir diğer *in vitro* çalışmada favipiravirin, RNA zincirinin terminasyonuna, RNA sentezinin yavaşlatılmasına ve letal mutageneze yol açarak antiviral etki gösterdiği görülmüş, bu çalışmada favipiravirli ortamdaki virüslerde mutasyon sayısının 3 kat daha yüksek olduğu ve favipiravir kullanımının enfekte hücrede C-U ve G-A değişikliklerini indüklediği belirlenmiştir (Shannon, A., 2020).

COVID-19'un Antiviral Tedavisinde Favipiravir Kullanımı Konusunda Yapılmış Klinik Çalışmalar

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar (RCT): Çin'de 236 doğrulanmış COVID-19 pnömonisi olan hastada yapılmış standard tedaviye ek olarak favipiravir veya arbidolün karşılaştırıldığı RCT'da, favipiravir grubunda ağır olmayan olgularda 7.günde iyileşme oranı belirgin olarak daha yüksek, öksürüğün azalması ve ateş düşme süresi de belirgin olarak daha kısa bulunmuş. Gruplar arasında mortalite, oksijen desteği veya mekanik ventilasyon gereksinim oranları farklı değilmiş. Favipiravir grubunda esas olarak hiperürisemi (%17) olmak üzere istenmeyen ilaç etkileri daha yüksekmış (Chen, C., 2020).

Yine Çin'de 29 doğrulanmış COVID-19 tanısı konulmuş hastada yapılmış bir diğer RCT'da, standard olarak lopinavir/ritonavir, darunavir/kobisistat veya arbidol+ interferon-α inhalasyonu alan hastalar favipiravir (10 hasta, 1600 veya 2200mg yükleme, 3X600 mg/gün idame, <14 gün) veya baloksavir (10 hasta) veya sadece standard tedavi alacak şekilde randomize edilmiş. 14.günde viral klirens (sırasıyla %70, %77, %100) ve klinik iyileşme süresi (sırasıyla 14, 14 ve 15 gün) gruplar arasında farklı bulunmamış.

Bu çalışmada yapılmış in vitro analizlerde favipiravirin 100 mm'de bile antiviral etkisini olmadığı görülmüş, dördüncü ve yedinci günde favipiravirin

plazma konsantrasyonu bu çalışmada belirlenmiş EC50 (>15.7 g/ml) değerinden düşük belirlenmiş ve mevcut dozlarda antiviral etki gösteresinin mümkün olmadığı belirtilmiştir (Lou, Y., 2020). Ancak favipiravirde, ana ilacın plazma seviyesi değil, aktif metabolitin hücre içi konsantrasyonunun antiviral etkinlikle bağlantılı olduğu ve viral dinamik modellemelerde, viral replikasyonu etkileyen ilaçların, viremi pikinden sonra başlanması halinde, ilacın etkinliğinden bağımsız olarak sınırlı bir etkisinin olacağı gösterilmiş olduğundan farklı dozlar ve erken başlamanın etkili olabileceği belirtilmiştir (Madelain, V., 2020).

Rusya’da, orta şiddetli doğrulanmış 60 COVID-19 olgusunda yapılmış RCT’da standard tedavi alan hastalar (%75 hidroklorokin) ya düşük doz favipiravir (1. Gün, 1600 mgx2, 2-14.gün 600mgx2/gün (20 hasta)), ya yüksek doz favipiravir (1.gün 1800 mgx2, 2-14.gün 800 mg X2 (20 hasta)), ya da standard bakım (20 hasta) alacak şekilde randomize edilmiş. Favipiravir kullanılan hastalarda beşinci günde viral klirens (%62.5’e, %30, $p=0.018$), ateş düşme süresi (2 güne 4 gün, $p=0.007$) ve 15. Günde toraks BT’de iyileşme oranı (%90’a %80, $p=0.283$) belirgin olarak daha iyi bulunmuş. Düşük doz favipiravir alan grupta 2 hasta kaybedilirken, diğer gruplarda kayıp olmamış. Düşük doz favipiravir grubunun 13/20 (%65)’si, yüksek doz favipiravir ve standard tedavi gruplarının 17/20 (%85)’i, 15.günde taburcu edilmiş ve/veya DSÖ klinik skorlamasında 2’ye ulaşmış ($p=0.375$). Tedaviye yanıt verenlerde verilmiş ortalama favipiravir yükleme dozu 43.9 mg/kg (IQR 40.0-47.1) iken , 5.günde PCR pozitif olanlarda bu değer 39.1 mg/kg (IQR 35.6-43.9)’mış. Yüksek dozlarda istenmeyen etkilerde artış görülmemiş, ciddi istenmeyen etki olmamış. Bu sonuçlarla esas çalışmada yükleme dozunun kiloya bağlı olmasına (44 mg/kg) ve tedavi süresinin 10 gün olmasına karar verilmiş (Ivashchenko, A.A. 2020).

Son olarak Hindistan’da, doğrulanmış 150 hafif-orta COVID-19 olgusunda yapılmış faz 3 RCT (fambiflu) çalışmanın sonuçları basın yoluyla paylaşılmıştır. Bu çalışmada hastalar standard tedaviye ek olarak tanıdan itibaren ilk 48 saatte favipiravir (1.gün 1800X2; 2-14gün: 800mgx2) veya sadece standard tedavi alacak şekilde randomize edilmiş. Favipiravir kolunda viral klirensin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %28.6 daha hızlı olduğu, klinik düzelleme süresinin (3 güne 5 gün) belirgin olarak daha kısa ve 4. Günde iyileşme oranının (%69.8’e %44.9) belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüş ($p = 0.029$ ve 0.019) (Glenmark, 2020) .

Gözlemsel Çalışmalar: Japonya’da COVID-19 nedeniyle favipiravir verilmiş 2158 hastanın geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada, hafif olguların %87.8’inde, orta şiddetli olguların %84.5’inde, ağır olguların %60.3’ünde 14.günde klinik durumun düzeldiği görülmüş, mortalite oranlarının da sırasıyla %5.1, %12.7 ve %31.7 olduğu bildirilmiştir. Hastaların %25’inde istenmeyen ilaç etkisi bildirildiği ve hiperürisemi (%16), karaciğer fonksiyonlarında anormallik (%7), döküntü (%1.4), akut böbrek hasarı (%0.7) ve bulantı-kusmanın (%0.7) en sık bildirilen istenmeyen ilaç etkisi olduğu görülmüştür. Doz %93’ünde 1.gün 1800 mg X2, sonra 800 mgx2, %5’inde 1.gün 1600mgx2, sonra 600mgx2, ortalama 11 gün verilmiştir (Favipiravir Observational Study Group, 2020).

Hafif-orta seyirli COVID-19 pnömonisi olan 80 hastada yapılmış retrospektif vaka –kontrol çalışmasında favipiravir + inhaler IFN- α alan 35 hasta, lopinavir/r+inhaler IFN- α alan 45 hastayla karşılaştırılmış. Demografik özellikleri ve komorbiditeleri benzer olan hastalardan favipiravirli tedavi alanlarda viral klirens ortalama 4 günken, lopinavir/r grubunda 11. Gün olarak belirlenmiş ($P < 0.001$). Favipiravir viral klirens için bağımsız gösterge olarak saptanmış ve <7 günde viral klirens olanlarda akciğer BT’de iyileşme oranı da daha yüksek bulunmuş. Ayrıca 14.günde AC görüntülemesinde düzelme favipiravir grubund %91’ken diğer grupta %62 olarak bulunmuş ($P = 0.004$) (Cai, Q., 2020).

Favipiravir konusunda yapılmış klinik çalışmalar genellikle az olgu sayılı, plasebo kontrollü olmaması nedeniyle sorunludur ve ek çalışmalar gereklidir. Şu anda COVID-19 tedavisinde favipiraviri araştıran clinicaltrials.com’da kayıtlı 21 RCT vardır. Ülkemizde de içinde favipiravirin hidrok-siklorokinle kombine olarak veya tek başına yer aldığı bir RCT çalışmasına da şu ana kadar 745 hasta randomize edilmiş olup, önümüzdeki aylarda sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

Sonuç: Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran, toplam 450 hasta içeren 3 randomize kontrollü çalışmada ve 80 hastalık 1 gözlemsel çalışmada, bu ajanın karşılaştırılan diğer ajanlara veya standard tedaviyle karşılaştırıldığında viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilirken, 29 hasta içeren bir RCT’de olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu verilerle, favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID19 olgularının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, güncel verilerle kullanım önerileri tekrar değerlendirilmelidir. Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer endikasyonlarla kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkileri tanımlanmamıştır. In vitro çalışmalarda SARS-cov-2’ye karşı yüksek konsantrasyonlarda etkili olabilen favipiravirin COVID-19 tedavisindeki dozunun da, özellikle ağır olgularda olmak üzere gripte uygulanandan daha yüksek ve daha uzun süreli olması akılcıdır, ancak kesin bir sonuca varabilmek için bu konuda da ek çalışmalar gereklidir.

Remdesivir (GS-5734)

Adenozin bir nükleozid analogu olan remdesivir 2014’de Ebola virusu için geliştirilmiştir. Monofosforamidat bir ön ilaçtır, hücre içinde aktif formuna (GS-441524) metabolize olur, rdrp tarafından substrat olarak algılanarak zinciri sonlandırır. Koronavirüslerde bulunan ve viral doğrulama okuması (proof reading) yapan eksonükleazlara dirençlidir, ancak in vitro bir çalışmada exon’u olmayan suşlarda daha etkili olduğu, virusun bu geninde mutasyonla remdesivir direnci olabileceği ve yüksek dozlarla bu dirençle başa çıkılabileceği gösterilmiştir (Agostini, M.L., 2020).

Geniş spektrumlu bir anti-viral olup Ebola ve Marburg gibi filovirüsler, Nipah, Hendra ve RSV gibi paramiksoviruslara ve koronavirüslerin hepsine in-vitro etkilidir. SARS-cov, merscov ve SARS-cov-2’ye 0.09 μ m, 0.18

μm ve $0.77 \mu\text{m}$ gibi düşük EC seviyelerinde etkili bulunmuştur. (Agostini, M.L., 2020; Amirian, E.S, 2020).

Remdesivirin ilk geçiş hepatik ekstraksiyonu yüksek olması nedeniyle oral biyoyararlanımının düşük olması beklenmektedir. Sulfobutileter-siklodekstrin (SBECD)'le formüle edilmiştir. SBECD'nin orta-ağır böbrek yetmezliğinde birikerek renal vakuolasyona yol açabildiği gösterilmiş olduğundan klirensi $<30 \text{ ml/dk}$ olanlarda ve diğer SBECD içeren ilaçlarla birlikte verilirken dikkat edilmelidir (Sheahan, T.P, 2020). Remdesivirin dozu, istenmeyen ilaç etkileri gibi diğer özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Remdesivirin Dozu ve Diğer Özellikleri.

Dozu, veriliş yolu	1.gün: 200mg, IV 2-5. (veya 10.gün): 100 mg/gün, IV, 30-120 dk infüzyonla
Gebede kullanımı	Yarar/zarar gözetilerek kullanılmalı
Çocukta kullanımı	Evet (5mg/kg yükleme, 2.5 mg/kg idame)
Böbrek yetmezliğinde doz ayarı	Tecrübe az, $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/dk}$ olanlarda doz ayarı önerilmez, $<30 \text{ ml/dk}$ olanlarda önerilmez
Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı	Bilinmiyor, $\text{AST/ALT} \geq \text{X5}$ ise başlanmamalı, tedavi sırasında olursa kesilmeli
İstenmeyen etkileri	Karaciğer enzimlerinde artış

Remdesivirin, in vivo fare/makak modellerinde MERS'e karşı profilaktik ve terapötik etkisi gösterilmiştir. In vivo fare modelinde SARS'a karşı, profilaktik ve erken başlanması halinde terapötik etkisi gösterilmiştir (Amirian E.S., 2020). Remdesivirin in vivo makak modelinde SARS-cov-2 'ye etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 12 makak SARS-cov-2 ile infekte edildikten sonra 12 saat içinde 6'sına remdesivir, 6'sına placebo verilmiş, remdesivir alanlarda dispne, takipne, akciğerlerde lezyon gelişimi ve virüs yükü belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Bu veriler remdesivirin erken başlanması gerektiğini düşündürmektedir (Williamson, B.N., 2020).

COVID-19'un Antiviral Tedavisinde Remdesivir Kullanımı Konusunda Yapılmış Klinik Çalışmalar

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar (RCT): Remdesivirin COVID-19'da etkinliğini araştıran Çin'de yapılmış ilk randomize kontrollü çalışmada ağır pnömonisi ($\text{o}_2\text{sat} < \%94$, $\text{pao}_2/\text{fio}_2 < 300$) ve semptomlarının süresi ≤ 12 gün olan, 237 doğrulanmış COVID-19 olgusunda remdesivir (158 hasta) veya plasebo (79 hasta) ve aynı zamanda lopinavir–ritonavir, interferon ve kortikosteroidler verilmiştir. Bu çalışmada klinik iyileşme süresi, 28 günlük mortalite ve istenmeyen ilaç etkisi oranlarının gruplar arasında fark göstermediği, aynı şekilde üst ve alt solunum yolu örneklerindeki viral yükün de

gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir (Wang, Y., 2020). Remdesivirle ilgili 2. Randomize kontrollü çalışma 1063 doğrulanmış ağır COVID-19 olgusunda ABD’de yapılmıştır. Bu çalışmada olguların 538’ine remdesivir, 521’ine ise plasebo uygulanmış; klinik iyileşme süresinin remdesivir grubunda 11, plasebo grubunda 15 gün, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p < 0.001$). Mortalite oranı da remdesivir grubunda daha düşük olmakla birlikte (%7.1’e %11.9) aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p = 0.059$) (Beigel, J.H., 2020). Bu çalışmanın verilerinin açıklanmasından sonra ABD FDA, ağır olası/doğrulanmış COVID-19 hastaları için ($\text{spo2} \leq \%94$) remdesivire acil kullanım onayı vermiş, tedavi süresinin entübe olanlarda 10 gün, olmayanlarda 5 gün olabileceğini bildirmiştir. Arkasından Amerikan Ulusal COVID-19 Rehberi’nde de remdesivir COVID-19 tedavisinde aynı endikasyonlarla yerini almıştır (National Institute of Health, 2020).

COVID-19’da uygun remdesivir tedavi süresini belirlemek üzere 397 hastada yapılan bir çalışmada, 5 gün veya 10 ün remdesivirle tedavi edilen hastalarda klinik sonuçlar ve istenmeyen ilaç etkileri açısından fark görülmemiştir (Gilead Sciences, Inc, 2020). Son olarak ABD, Avrupa, Asya’da oksijen ihtiyacı olmayan pnömonili doğrulanmış COVID-19 tanılı 584 hastada yapılmış çok merkezli RCT’da, hastalar 5 gün remdesivir (197), 10 gün remdesivir (199) ve standard bakım (200) alacak şekilde randomize edilmiştir. 11. Gündeki klinik durum standard grupla karşılaştırıldığında 5 gün remdesivir alan grupta belirgin olarak daha iyiye, 10 gün remdesivir alan grupta farklı bulunmamıştır (p sırasıyla 0.02 ve 0.18). Mortalite ve istenmeyen ilaç etkileri gruplar arasında benzer bulunmuştur (Spinner, C.D., 2020).

Sonuç: Remdesivir SARS-cov-2’ye karşı in vitro ve in-vivo hayvan deneylerinde oldukça etkili bulunmuş, 1647 COVID-19 hastasını içeren 2 RCT’da klinik sonuçlara bazı olumlu etkisi gösterilmiş, 237 hasta içeren 1 RCT’da ise klinik sonuçlara herhangi bir olumlu etkisi gösterilmemiştir. Ek klinik çalışma sonuçları gereklidir. Remdesivirin COVID-19 sırasında kullanımını sırasında ciddi istenmeyen etkisi bildirilmemiştir. Tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde remdesivirin orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yeni klinik çalışma sonuçlarına göre kullanım endikasyonları tekrar değerlendirilmelidir.

COVID-19’un Antiviral Tedavisinde Proteaz İnhibitörleri

Koronavirüslerin ana proteazı çok iyi korunmuş olup, SARS-cov-2’nin ana proteazı, SARS’inkiyle %96 benzerlik göstermektedir. Koronavirüs proteazı, virus konak hücresine girdikten sonra sentezlenen poliproteini parçalayarak yapısal olmayan (RNA polimeraz, eksonükleaz vb) proteinlerinin oluşmasını sağlar. Bu nedenle virüs çoğalmasında kritik bir rolü vardır ve SARS-cov-2 için için potansiyel ilaç hedefi olarak önerilmiştir (Xu, Z., 2020; mckee, D.L., 2020). COVID-19 tedavisi amacıyla en yaygın kullanılan proteaz inhibitörü, HIV enfeksiyonunun tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmakta olan lopinavir/ritonavir olmuştur.

Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir, booster olarak yer alan ritonavirle birlikte HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Daha önce yapılmış invitro çalışmalarda, lopinavir/ritonavirin kabul edilebilir EC50 seviyeleriyle SARS cov'a etkili olduğu, ribavirinle kombine edildiğinde sinerjik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Vero-E6 hücrelerinde yapılan çalışmalarda lopinavir/ritonavirin SARS-cov-2'ye 26.63µm'lük EC50 seviyesiyle etkili olduğu gösterilmiştir (Choy, K.T., 2020). Hayvan deneylerinde MERS ve SARS'a etkili olduğu (Chan, J.F.W., 2015) , MERS ve SARS hastalarında yapılmış bazı gözlemsel çalışmalarda da çeşitli klinik sonuçlara olumlu etkisinin görüldüğü (Chan, K.S.,2003;Chu, C.M., 2004) , MERS'te temas sonrası profilakside etkili olabileceği bildirilmiştir (Park, S.Y., 2019; Yao, T.T., 2020).

COVID-19'un Antiviral Tedavisinde Lopinavir/ritonavir Kullanımı Konusunda Yapılmış Klinik Çalışmalar

Randomize Kontrollü Klinik Çalışmalar (RCT): Çin'de 86 hafif/orta doğrulanmış COVID-19 olgusunda yapılmış bir RCT'da, 34 hasta lopinavir-ritonavir, 35 hasta arbidol, 17 hastaysa antiviral tedavi verilmeyecek şekilde randomize edilmiş; viral klirens süresi, klinik tabloda ağırlaşma oranları, 7. Günde ateşsiz olma ve BT'de düzelme oranları gruplar arasında benzer bulunmuştur (Li, Y., 2020).

Çin'de 199 doğrulanmış ağır pnömonili COVID-19 hastasında yapılmış bir diğer RCT'da ise 99 hastaya standard tedaviye ek olarak Lop/r, 100'ü ise sadece standard tedavi verilmiş, klinik iyileşme süresi gruplara arasında benzer (HR1.24; %95 [CI], 0.90-1.72) bulunmuştur. 28 günlük mortalite Lop/r grubunda (%19.2), kontrol grubundan (%25) (-5.8 yüzdelik azalma, %95 CI-17.3-5.7) daha düşük olarakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Farklı dönemlerde viral RNA belirlenme oranları da iki grupta benzer bulunmuştur. İlk 12 günde tedavi verilebilenler ayrı değerlendirildiğinde klinik iyileşme Lop/r grubunda daha hızlı olmuş (16.0güne karşılık 17 gün) ve mortalitenin de daha belirgin olarak azaldığı (%19'a karşılık %27) görülmüştür. Lop/r grubunda gastrointestinal istenmeyen etkiler daha fazla görülürken ciddi istenmeyen etki görülmemiş, hastaların %13.8'inde Lop/r'nin istenmeyen etkileri nedeniyle tedavi erkenden sonlandırılmıştır (Cao, B., 2020).

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, Lop/r grubunda mortalitenin daha az görülmesinin önemli olabileceği, Lop/r'nin hastalığın erken dönemlerinde başlanmasının daha akılcı olabileceği, Lop/r'nin SARS-cov 2'yi inhibe eden konsantrasyonlarının göreceli yüksek olması nedeniyle sinerjik kombinasyonların akılcı olabileceği düşünülmüştür (Baden, L.R., 2020).

Hong-Kong'da izlenmiş 127 doğrulanmış COVID-19 olgusunda yapılmış bir diğer RCT'da 34 hastaya tek başına Lop/r, 34 hastaysa Lop/r, interferin-beta-1b ve ribavirin kombinasyonu verilmiştir. Tedavi başlama süresi semptomların başlangıcından itibaren ortalama 5 gün, tedavi süresi ise 14 gün olan bu çalışmada, kombinasyon grubunda viral klirens süresi (7'ye karşılık 12 gün, p=0.010)), NEWS skorunun sıfır olma süresi (4'e karşılık 8 gün, p<0.001) ve toplam hastanede yatış süresi (9'a karşı 14.5 gün,

p<0.16) daha kısa, 3.gündeki SOFA skoru da daha düşük (0'a karşı 1, p=0.010) bulunmuştur. Tedavinin semptomlardan sonraki ilk 7 günden önce başlanması halinde tüm sonuçların geç başlananlardan daha iyi olduğunun bildirildiği bu çalışmada istenmeyen ilaç etkileriyle genellikle bulantı ve ishal olmak üzere gruplar arasında benzermiş (%48 vs %49) (Hung, I.F.N., 2020). ABD/IDSA COVID-19 Tedavi Rehberi'nde, Lopinavir/ritonavir'in sadece klinik çalışmalar kapsamında kullanılması, kesin bir yargıda bulunabilmek için ek çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır (Bhimraj, A., 2020).

Sonuç: COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran 86 hasta içeren bir RCT'da bu ajanın etkisiz olduğu, 199 hasta içeren 1 RCT'da bazı olumlu etkilerinin olabileceği, birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu klinik çalışmaların genellikle az olgu sayılı ve plasebo kontrollü olmadığı görülmüş, ek çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür. Lopinavir/ritonavirin SARS-cov-2 üzerine etkisini araştıran in vitro çalışma sayısı azdır, sonuçlar yetersizdir, ek çalışmalar gereklidir. Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması düşünülebilir.

COVID-19 salgının başlamasından itibaren geçen sekiz aylık süreçte etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral halen yoktur. Bu amaçla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-cov-2'ye özgü yeni antivirallere acilen gereksinim vardır, mevcut kaynakların yeni ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve çalışılmasına ayrılması en akılcı yaklaşımdır.

COVID-19 salgının başlamasından itibaren geçen sekiz aylık süreçte etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral halen yoktur. Bu amaçla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir.

Kaynaklar

- 1) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *Mbio* 9:e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.00221-18>
- 2) Amirian ES, Lev JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses.. *One Health* 2020; 9: 100128
- 3) Arshad A, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen, G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; S1201-9712(20)30534-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>
- 4) Baden LR, Rubin EJ. Covid-19–The Search for Effective Therapy. *New England Journal of Medicine* 2020; 382:1851-1852. DOI: 10.1056/nejme2005477.
- 5) Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020. Doi: 10.1002/ phar.2398
- 6) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al . Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *NEJM* 2020; DOI: 10.1056/nejmoa2007764

- 7) Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 9/4/2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-9>
- 8) Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2016638>.
- 9) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 10) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wanget J et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382:1787-1799. Doi: 10.1056/nejmoa2001282
- 11) Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, et al. Low-dose Hydroxychloroquine Therapy and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: A Nationwide Observational Study of 8075 Participants, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106144>
- 12) Castelnovo AD, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bruno R, et al. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019>
- 13) Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; DOI: 10.1056/nejmoa2019014
- 14) Chen J. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) *Journal of Zhejiang University* 2020. Doi: 10.3785/j.issn.1008- 9292.2020.03.03)
- 15) Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized trial; 2020: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>).
- 16) Chen L, Zhang ZY, Fu JG, Feng ZP, Zhang SZ, Han QY, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *Medrxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093.t>
- 17) Chen C, Huang J, Cheng Z, Zhang Y, Cheng Z et al. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [online]. *Medrxiv preprint* doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- 18) Chan JFW, Yao Y, Yeung ML, deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-cov Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1904-13. Doi: 10.1093/infdis/jiv392,
- 19) Chan KS, Lai ST, Tsui E, Tam CY, Wong MML, Tse MW, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399-406 ;
- 20) Choy KT. Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D Pui K, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-cov-2 replication in vitro. *Antiviral Research* 2020; 178: 104786. Doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786

- 21) Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings Thorax 2004;59:252–256
- 22) Coomes EA, Haghighi H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? J Antimicrob Chemother 2020; 75: 2013–2014 doi:10.1093/jac/dkaa171
- 23) Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-ncov Infection. Clin. Pharmacol. Ther 2020; 108: 242-7
- 24) Esper RB, da Silva RS, Oikawa FT, Castro MM, Razuk-Filho A, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>
- 25) Fan, J, Xinyuan X, Liu J, Yang Y, Zheng N, Liu Q, et al., (2020) Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa623, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa623>
- 26) Favipiravir Observational Study Group, 2020 Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan (2020/5/15) https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
- 27) Fiolet, A., Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology & Infection* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.
- 28) Food and Drug Administration, 2020 FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- 29) Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase Proc. Jpn. Acad., Ser. B 2017; 93 (7): 449-62
- 30) Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; DOI: 10.1056/nejmoa2012410
- 31) Gilead Sciences, Inc, 2020 <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
- 32) Glenmark Pharmaceuticals Ltd., 2020; Glenmark Announces Top-Line Results From Phase 3 Clinical Trial of Favipiravir in Patients with Mild to Moderate COVID-19. <https://www.glenmarkpharma.com/sites/default/files/Glenmark-Announces-Top-Line-Results-From-Phase-3%20-Clinical.pdf>
- 33) Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan (2020/5/15) Favipiravir Observational Study Group. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
- 34) Guérin V, Lévy P, Thomas JL, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19. Preprints 2020; doi:10.20944/preprints202005.0486.v1
- 35) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Hensler T, Erichsen S, et al. SARS-cov-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.Cell.2020.02.052>.

- 36) Hoffmann H, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-cov-2. *Nature* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>
- 37) Hojer Karise, A.P., Wiberg S, Laigaard J, Pederson C, Rokamp KZ, Mathiesen O., (2020) A systematic review of trial registry entries for randomized clinical trials investigating COVID-19 medical prevention and treatment. *Plos One* ;15(8):e0237903.doi: 10.1371/journal.pone.0237903
- 38) Horby PW, Landray MJ, RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multicentre, randomized, controlled trial. *Medrxiv preprint* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
- 39) Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology* (2020), 00(00), 1–4.
- 40) Huang M, Li M, Xiao F, Liang J, Pang P, Tang T, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19 *medrxiv preprint* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20081059>.
- 41) Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1695–704.
- 42) Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora Al, Sinclair BA, et a. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study . Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20109207> medrxiv preprint
- 43) Ivashchenko AA, Dimitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 202, ciaa1176, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
- 44) Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona Sé, Giraud-gatineaua, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>.
- 45) Li Y, Xie W, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial, *Med* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>
- 46) Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-cov-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 2020. Doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.15
- 47) Lou Y, Liu L, Qui Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial; *medrxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761>
- 48) Lu CC, MY, Chen, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association* 2020. Doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318
- 49) Madelain, V., Nguyen TH, Olivo A, Lamballerie X, Guedj J, Taburet Am, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinetics* 2016;55(8):907-23.doi: 10.1007/s40262-015-0364-1
- 50) Madelain V, Oestereich L, Graw F, Huyen T, Nguyen T, Lamballerie, et al. . Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Res* 2015;123:70-7
- 51) Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844>
- 52) Maisonnasse, P., Guedi J, Contreas V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-cov-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2558-4>

- 53) Mallapaty, S., (2020) How Deadly is the Coronavirus? Scientists are Close to an Answer. *Nature*; 582: 467-8
- 54) Malik, S., Gupta A, Zong X, Rasmussen TP, Manautou JE, Bahal R., (2020) Emerging Therapeutic Modalities against COVID-19. *Pharmaceuticals*;13: 188. <https://doi.org/10.3390/ph13080188>
- 55) Mckee, D.L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., Naujokat, C., (2020) Candidate drugs against SARS-cov-2 and COVID-19 *Pharmacological Research*; 157: 104859
- 56) Membrillo FJ, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, de Dios B, Herrero MD, Mata T, et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. Preprints (www.preprints.org), 5 May 2020; doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1
- 57) Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias a, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa100929>
- 58) Mitjà O, Corbacho M, G-Beiras C, Tebe C, Tobias A, Ballana E, et al. Hydroxychloroquine alone or in combination with Cobicistat-boosted Darunavir for treatment of mild Covid-19: a cluster-randomized clinical trial. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?Abstract_id=3615997
- 59) Mitjà O, Ubals M, Corbacho-Monné M, Alemany A, Suñer C, Tebe C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Prevention 1 of Covid-19 Transmission and Disease. Medrxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651>
- 60) National Institute of Health, 2020 <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>
- 61) National Institute of Health, USA, 2020 , COVID-19 Treatment Guidelines, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- 62) Nguyen, L.S., Dolladille C, Drici MD, Fenioux C, Alexandre J, Mira JP, et al., 2020 Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and azithromycin Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation*. 2020;142:303–30. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238
- 63) Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *Journal of Hospital Infection* 2019; 101 (1): 42-46. Doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005
- 64) Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multi-center Observational Study. Medrxiv preprint 2020 ;doi:doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249
- 65) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar DO; Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020 . Doi:10.1001/jama.2020.8630
- 66) Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology . *Nature Reviews Rheumatology* 2020; 16 (3): 155- 166. Doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
- 67) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. . Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-cov. *Nat Commun* 2020; 11:222
- 68) Shirato K., Kawase M, Matsuyama S. Wild-type human coronaviruses prefer cell-surface TMPRSS2 to endosomal cathepsins for cell entry. *Virology* 2018; 517: 9-15, <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.11.012>.
- 69) Sbidian E, Josse J, Lemaitre G, Meyer I, Bernaux M, Gramfort A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France. Medrxiv preprint 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20132597>

- 70) Shannon, A., Selisko, B., Le, N.T.T, Huchting, J., Touret, F., Piorkowski, G., et al., (2020) Favipiravir strikes the SARS-cov-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase biorxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.098731>
- 71) Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. Annals of Internal Medicine 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-4207>.
- 72) Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Lopez JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. . Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020. Doi:10.1001/jama.2020.16349
- 73) Stevenson, A., Kirresh A, Conway S, whitel, Ahmad M, Little C., 2020 Hydroxychloroquine use in COVID-19: is the risk of cardiovascular toxicity justified?Open Heart ;7(2):e001362.doi: 10.1136/openhrt-2020-001362.
- 74) Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial BMJ 2020;369:m1849 | doi: 10.1136/bmj.m1849
- 75) Valle C, Martin B, Touret F, Shannon A, Canard B, Guillemot JC, et al. Drugs against SARS-cov-2: What do we know about their mode of action? Rev Med Virol. 2020;e2143. <https://doi.org/10.1002/rmv.2143>
- 76) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-ncov) in vitro. Cell Research 2020; 30: 269- 71. Doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
- 77) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial Yeming Wang, MD † Dingyu Zhang, MD † Prof Guanhua Du, phd † Prof Ronghui Du, MD † Prof Jianping Zhao, MD † Prof Yang Jin, MD Lancet 2020; 395: 1569–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- 78) Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, White KM, Porter DP, Schulz J, et al. . Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-cov-2. Biorxiv preprint 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
- 79) World Health Organisation, 2020 WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID- 19. 2020, <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>).
- 80) Xu, Z., Peng, C., Shi, Y., , Zhu, Z., Mu, K., Wang, X., et al. Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-ncov main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.27.921627v1.full.pdf>).
- 81) Yao X, Ye F, Zhang Z,Cui C, Huang B et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-cov-2). Clinical Infectious Diseases 2020; ciaa237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237
- 82) Yao TT, Qian JD, Zhu Y, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus–A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. Journal of Medical Virology 2020. Doi: 10.1002/jmv.25729
- 83) Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. Medrxiv preprint 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>.